

热点评析

免疫系统如何被激活和调节?

——2011年诺贝尔医学奖的研究成果

郭礼和

我们生活在充满病原微生物的世界里,时时刻刻都会受到各种病原体的侵害,尤其是在消化道(包括口腔和肠道)和呼吸道,我们的机体一直在检查侵入的病原微生物并与之战斗。负责这一生理功能的就是我们机体的免疫系统,它能发现病原体的侵入并调动机体的防御和清除能力,与侵入的病原体进行战斗,就像一个国家的公检法机构和国防部,承担着社会治安和国防的重要职责。免疫系统发现病原体并调动免疫细胞进入战斗,这一过程被称为“免疫(系统)激活和应答”。免疫系统如何识别病原体并被其激活,然后进入战斗,科学家们一直孜孜不倦地探索着对这个机制的奥秘研究。

对疾病的防御和战斗,免疫系统建立了两道强大的防御体系:第一道防线——先天性免疫(也称固有免疫、天然免疫、非特异性免疫)。这道防线是以粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、天然杀伤细胞(NK细胞)以及补体反应为主,首先,探测到入侵的病原微生物,发出预警信号并以炎症反应方式,阻止它们的侵入和繁殖,直至予以消灭。如果入侵的病原微生物突破了这道先天性免疫防线,免疫系统就会启动第二道防线——获得性免疫(也称适应性免疫、非天然免疫、特异性免疫)。这道防线是以抗原递呈细胞(主要是树突状细胞,也称DC细胞)以及淋巴系统的T细胞、B细胞及抗体为主,靠病原体的特异性抗原来激活,通过B淋巴细胞制造抗体和细胞毒T淋巴细胞(CTL细胞)来消灭入侵的病原体。若能成功地消灭入侵的病原微生物,获得性免疫系统就会对这类病原体产生免疫记忆,如果这个入侵者下次再来侵犯,免疫系统就能有效地快速动员起来,对抗病原体再次感染。

免疫系统的这两道防御体系能很好地保护机体免受病原体的感染,防止疾病的发生。但是,任何

事物都有两面性,如果我们的免疫防御体系过于灵敏或过于迟钝,都会给我们的机体带来风险。免疫防御系统过于灵敏,就会带来慢性或急性炎症,甚至产生免疫性疾病(例如过敏性疾病或自身免疫性疾病);免疫防御系统过于迟钝,就会产生免疫抑制,引发免疫耐受性疾病(例如慢性肝炎或肿瘤疾病)。故而,免疫系统应答的调节(或称免疫调节)也是科学家们关心的热点。

2011年诺贝尔医学奖授予了美国科学家布鲁斯·博伊特勒(Bruce Beutler)、法国科学家朱尔斯·霍夫曼(Jules Hoffmann)和加拿大科学家拉尔夫·斯坦曼(Ralph Steinman),他们是免疫系统的激活和调节研究领域的开拓者。

Beutler和Hoffmann发现了可以识别病原微生物及其产物(或称配体)的一类受体蛋白(Toll和Toll like receptors, TLRs),它们结合配体后能激活先天性免疫(免疫反应的第一步),引发炎症反应。Steinman发现了最主要的抗原递呈细胞——树突状细胞(dendritic cell, DC),它能吞噬、加工、处理和递呈抗原,并将递呈的抗原用来刺激淋巴细胞,使淋巴细胞激活或失活(免疫抑制或称免疫耐受)。淋巴细胞这种抗原应答反应通常被称为获得性免疫。过去的研究重点放在抗原对淋巴细胞的激活上,因为这是免疫系统清除病原体的主要途径。近年来对免疫耐受的研究已经非常重视,因为正常的免疫耐受不仅能保护胎儿不受母亲免疫系统排斥,而且对如何保护异体组织器官移植的存活非常重要。同时,为克服免疫耐受疾病(例如肝炎和肿瘤等)提供了重要途径。

三位诺贝尔奖得主的研究成果不仅揭示了先天性免疫和获得性免疫系统是如何激活和调节的,而且让我们对免疫相关疾病的发病机制得以更深入地了解。他们的研究作为感染、炎症、肿瘤、器

官移植、免疫性疾病的预防、治疗、研究和发展开辟了新领域。

Jules Hoffmann, 1941年出生于卢森堡, 1970年加入法国国籍。1969年他在法国斯特拉斯胡堡大学获得博士学位, 曾在德国马尔堡大学从事博士后研究。1974–2009年, Hoffmann回到斯特拉斯堡大学担任研究所的实验室负责人, 2007–2008年还曾担任法兰西科学院院长, 目前任斯特拉斯堡分子细胞生物学研究所所长主任。从20世纪90年代开始, 他以果蝇为模式动物, 致力于昆虫的发育和免疫防御反应研究。1996年, 他和他的同事发现一种适应性(获得性)免疫系统缺失的果蝇对真菌感染不敏感, 进一步研究发现有一个与发育相关的*Toll*基因在先天性(固有)免疫系统中发挥了重要作用。在细菌和真菌感染时, 它能激活先天性免疫系统, 抗击病原微生物的入侵。若*Toll*基因缺失, 果蝇就会死于病原微生物的感染。这些研究成果证明了与发育相关的*Toll*基因在先天性免疫系统中也起着重要作用。他们的研究工作发表在1996年出版的*Cell*期刊上, 在当期封面上刊载着一张*Toll*基因发生变异的果蝇在感染真菌时神情惶惑的照片。

Bruce Beutler, 1957年出生于美国芝加哥, 1981年在芝加哥大学医学院获得医学博士学位, 1981–1983年在得克萨斯大学西南医学中心神经科任住院医师, 1983–1985年在美国纽约洛克菲勒大学Anthony Cerami实验室做博士后, 1985年成为洛克菲勒大学助理教授, 1984–1986年任洛克菲勒大学医院的副主任医师。1986年回到得克萨斯大学西南医学中心任内科系助理教授和Howard Hughes医学研究所助理研究员, 1990年升为副教授和副研究员, 1996年成为教授。2000年, Beutler在美国加州拉霍亚的Scripps研究所担任免疫学部门教授, 2007年在该研究所新成立的遗传学部门任主席。当获诺贝尔奖的消息传来时, Beutler正在从加州赶往得克萨斯的途中, 赴任得克萨斯大学西南医学中心的宿主防御遗传学(The Genetics of Host Defense)中心主任。1998年他在这里发现了小鼠免疫系统内的一种基因, 它编码的蛋白质能识别细菌产生的脂多糖(LPS)。当它与脂多糖结合时, 所产生的信号能激发免疫炎症保护反应; 当LPS过量时, 它所激发的免疫过度反应就引发感染性休克。Beutler发现小鼠体内能结合LPS的蛋白质, 与Hoffmann在果蝇体内发现的*Toll*受体非常相似, 所以他称这种蛋白为*Toll like recep-*

tor (TLR)。如果使小鼠中的TLR发生突变, 就会使小鼠不对LPS起反应, 从而丢失免疫应答功能。当时Beutler还不认识Hoffmann, 于是他打电话给Hoffmann, 请他提供1996年*Cell*封面的原始图片。这是一张*Toll*基因发生突变的果蝇在感染真菌时病态的照片。看到这张照片后, Beutler立即意识到, 果蝇和哺乳类动物应该存在相似的先天性(固有)免疫机制, 在受到外部病原性微生物感染时, *Toll*和TLR起到警钟作用, 并激活免疫系统, 引发生物体内的免疫应答反应。他的研究工作发表在1998年的*Science*杂志上。

Hoffmann和Beutler分别发现的*Toll*和*Toll*样受体(TLR)这类分子, 早在19世纪科学家就从逻辑上推想动物体内(包括人类)应该存在, 因为它们能够识别微生物病原体产生的物质(配体), 感应入侵的病原微生物起到警钟和激发免疫作用, 于是人们开始寻找这类分子。德国细菌学家Richard Pfeiffe将革兰氏阴性细菌产生能够引起动物发热和休克物质称为“内毒素”。后来人们发现这种“内毒素”就是革兰氏阴性细菌产生的脂多糖(LPS)。后来科学家发现另一类分子(例如鞭毛蛋白、细菌脂肽、非甲基化DNA等)也能引发宿主的保护性应答反应。如果这种应答反应持续过久或者过于强大, 就会对人体造成伤害。于是, 人们从逻辑上推定生物体内必定存在像Hoffmann和Beutler上面所述的那样的受体分子, 去感受那些“内毒素”的存在, 然后向机体发出病原体感染的警报并激发免疫应答。然而, 人们一直没有找到这样的受体分子。

1980年, Nusslein-Volhard等在研究果蝇胚胎发育时发现有个基因决定着果蝇的背腹侧分化, 将其命名为*Toll*基因。1988年, Hashimoto等测定了*Toll*基因编码的蛋白结构, 发现它是一种跨膜蛋白。1991年, Gay等发现*Toll*蛋白在结构上与早期炎症分子白介素1的受体(IL-1R)具有同源性: 二者在细胞内的肽链结构相似, 这就提示了*Toll*可能和免疫有关。可是, 当时人们只注意研究*Toll*受体与发育的关系, 并没有人去注意*Toll*在免疫应答方面的功能。1994年, Nomura等发现了*Toll*受体也存在于人体内。直到1996年, Hoffmann才注意到果蝇受到真菌感染时*Toll*在免疫反应中也起着重要作用, 这一研究真正明确了*Toll*受体的免疫学意义。两年后, Beutler发现小鼠中也存在与*Toll*相类似的受体, 并命名为*Toll*样受体(TLR), 能够与LPS结合, 引发免疫应答反应(后来被命名为TLR4)。

Hoffmann和Beutler的开拓性工作激发了科学家们对Toll和TLR的免疫学功能方面的研究热情,短短的十几年时间里已经将Toll样受体的免疫学功能极大地开拓了,不仅清楚地阐明了这类受体在先天性免疫中的功能,也明确了它们在适应性免疫中的重要作用。目前已知人体内存在10种不同的Toll样受体(TLR),而在低等生物体内种类更为丰富,例如海胆存在222个,文昌鱼拥有71个,这可能与低等生物还没有建立适应性免疫系统、主要依赖先天性免疫有关。

Ralph Steinman是一位犹太人,1943年1月14日出生于加拿大蒙特利尔,1963年毕业于McGill大学,1968年在美国哈佛医学院获得医学博士学位。Steinman在著名的麻省总医院完成了实习和住院医师培训后,1970年进入洛克菲勒大学细胞生理学和免疫学试验室做博士后,跟随Zanvil A Cohn (1926–1993)教授从事巨噬细胞和特异性淋巴细胞对感染的微生物和肿瘤细胞的杀伤研究。1988年担任该校免疫学教授。1973年,他和Cohn发现了一类与适应性免疫有关的新细胞,并将其命名为树突状细胞。

Steinman证实了DC细胞具有激活并调节适应性免疫系统的功能,是人体内功能最强的专职抗原递呈细胞(antigen presenting cells, APC),能高效地摄取、加工、处理和递呈抗原。未成熟的DC具有较强的抗原吞噬和迁移能力,成熟的DC能有效激活未成熟的(初始型)T细胞,具有启动、调控、并维持适应性免疫应答的功能,处于免疫调节的中心环节,为治疗肿瘤、感染性疾病、免疫系统疾病和器官移植奠定了基础。后来经过许多科学家的研究,未成熟的DC可以诱导T细胞失能,产生免疫耐受。所以,

DC细胞在免疫功能调节方面起到了中心作用。

Steinman曾建议美国阿肯色大学医学院的Paul L. Hermonat和Yong Liu教授将编码肿瘤相关抗原决定簇的基因整合到腺相关病毒(Adeno associated virus, AAV)中以感染人外周血来源的DC,进而用这种DC刺激T淋巴细胞来制备抗原特异性CTL(细胞毒T淋巴细胞),然后将CTL回输到肿瘤患者体内,可达到高效杀伤抗原阳性的肿瘤细胞的功效。Steinman本人在获得诺贝尔奖之前四年已经患有晚期胰腺癌(患有这种肿瘤的生存期一般不会超过半年),他就是利用此法来治疗自己的肿瘤。令人遗憾的是,Steinman于获奖前的3天去世了。

作为一种重要的先天性免疫识别受体,Toll样受体能够识别并感知病原微生物对机体的入侵,并迅速触发固有免疫应答。现在已经发现的Toll样受体,不仅存在于能引起固有反应的炎症细胞上,同时也存在于引发适应性免疫反应的DC细胞上,对DC的免疫调节起到了至关重要的作用。病原微生物也可通过干扰TLRs的活化而达到免疫逃逸的目的。

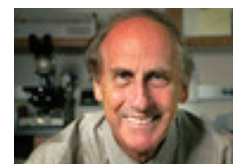
我国科学家近年来做了许多重要的研究工作,发现MHC II类分子可横跨适应性免疫和先天性免疫之间进行调节。已知DC高度表达能递呈抗原的主要组织相容性复合体(MHC),其中主要递呈外源病原性抗原的MHC II类分子除了能激活T细胞(适应性免疫应答)之外,它还能结合CD40和酪氨酸激酶Btk来促进TLR信号通路,激活巨噬细胞和树突状细胞产生炎性细胞因子,加强TLR触发的固有免疫应答反应,说明MHC II类分子可通过Toll样受体的通路来加强固有免疫应答反应。



朱尔斯·霍夫曼(Jules A. Hoffmann) 生于卢森堡,法国科学家。主要贡献:在果蝇中发现了与发育有关的*Toll*基因在先天性免疫应答反应中起到了关键作用。



布鲁斯·博伊特勒(Bruce Beutler) 出生于芝加哥,美国科学家。主要贡献:发现小鼠中也存在与Toll相似的受体,他称为Toll样受体(TLR),在先天性免疫中起到了关键作用,开拓了免疫学新的研究领域。



拉尔夫·斯坦曼(Ralph M. Steinman) 出生于加拿大蒙特利尔,加拿大籍,犹太人。主要贡献:首先发现树突状细胞在适应性免疫中的重要作用。在诺贝尔奖公布前三日已经去世。